

O papel da infecção e inflamação na etiopatogênese da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos

The role of infection and inflammation in the etiopathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw

Gabriel Bassan Marinho Maciel¹

Taline Laura Guse²

Kivia Linhares Ferrazzo²

Cristiane Cademartori Danesi²

Resumo

Objetivo: O objetivo desta revisão de literatura é evidenciar o papel da infecção e inflamação na etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ). Revisão da literatura: A MRONJ é uma condição rara e grave que impacta negativamente a vida dos pacientes afetados. Sua etiopatogenia é multifatorial e ainda não foi totalmente compreendida. Uma das hipóteses propostas para explicá-la sugere que, além da inibição do turnover ósseo pelos medicamentos antirreabsortivos, a infecção associada à exodontia e a inflamação local desempenham papel decisivo no desencadeamento da condição. O entendimento da etiopatogenia da MRONJ permite ao cirurgião-dentista a identificação dos pacientes com risco maior para a doença, assim como o auxilia no monitoramento e escolha do manejo mais adequado. No campo da pesquisa, ele pode aprimorar estudos pré-clínicos e aprofundar a investigação de biomarcadores para diagnóstico precoce de MRONJ. Considerações finais: Conhecer a contribuição da infecção e inflamação na etiopatogênese da MRONJ é fundamental para orientar a pesquisa e a adoção de estratégias preventivas para os pacientes em risco, e de manejo e monitoramento adequado para aqueles já acometidos.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15099>

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

² Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Introdução

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) é uma condição rara e severa, definida como exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral, na região maxilofacial, e que não cicatriza em oito semanas. Essa condição afeta pacientes com histórico ou uso contínuo de terapia antirreabsortiva, isolada ou associada a imunomoduladores ou a drogas antiangiogênicas, mas sem histórico de tratamento radioterápico nos maxilares¹. A MRONJ pode causar dor, dificuldade para se alimentar e odor desagradável na cavidade oral².

A etiopatogenia da MRONJ é multifatorial e até o momento não foi totalmente elucidada³. A principal hipótese para explicá-la considera o mecanismo dos medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos e o denosumab, que perturbam os processos de renovação óssea. Nesse cenário, a presença de um trauma, especialmente a exodontia, desencadearia a exposição de osso necrótico^{1,4}. A infecção e o processo inflamatório local parecem contribuir de maneira significativa nesse processo^{5,6}. O objetivo desta revisão de literatura é destacar o papel da infecção e inflamação na etiopatogenia da MRONJ.

Revisão de literatura

MRONJ

A MRONJ foi relatada pela primeira vez por Marx⁷, em 2003, em pacientes com mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático tratados com pamidronato e zoledronato⁸. Posteriormente, a condição foi relatada também em pacientes tratados com denosumab e medicamentos antiangiogênicos⁹, o que fez com que a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), em 2014, alterasse a nomenclatura de BRONJ (Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos) para MRONJ¹⁰. A AAOMS classifica a MRONJ em 5 estágios: Estágio em risco, no qual o paciente tratado com medicamentos antirreabsortivos é assintomático e não apresenta osso necrótico aparente; Estágio 0, no qual o paciente não apresenta osso necrótico clinicamente, mas apresenta sintomas inespecíficos ou achados clínicos e radiográficos; Estágio 1, caracterizado por pacientes assintomáticos com exposição óssea ou fístula que atinge o osso, mas sem evidência de infecção/inflamação, podendo também apresentar achados radiográficos de estágio 0 no osso alveolar; Estágio 2, o qual é o Estágio 1 porém sintomático, com presença de infecção/inflamação; e Estágio 3, o qual é o Estágio 2 acrescido ou de exposição óssea que se estende além da região do osso alveolar, ou de fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral antral/oral-nasal, ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio¹.

Inibição do turnover ósseo

O uso de medicamentos antirreabsortivos é o principal fator de risco sistêmico para MRONJ¹, enquanto que procedimentos invasivos são o principal fator de risco local, especialmente a extração dentária³, mas também implantes dentários, cirurgia oral¹¹, doença periodontal e trauma protético estão associados ao seu desencadeamento. No entanto, há relatos da condição ocorrer espontaneamente¹². Sabe-se que os bisfosfonatos se acumulam em grandes quantidades nos ossos maxilares¹³. A principal hipótese para a etiopatogenia da MRONJ considera que esses medicamentos reduzem o turnover ósseo através da inibição dos osteoclastos¹⁴, células que atuam na renovação óssea reabsorvendo tecido ósseo antigo ou danificado¹⁵. A inibição do turnover ósseo geraria o acúmulo de osso não renovado e hipermineralizado¹⁶, tornando-o incapaz de responder a lesões.

Tendo em vista que a cicatrização após uma exodontia requer reabsorção óssea para o descolamento e eliminação do osso infectado¹⁷, em um cenário de MRONJ, o osso alveolar não pode mais formar tecido novo e se torna necrótico. Com isso, o osso sobrejacente é privado do suprimento sanguíneo do osso subjacente e se decompõe, levando à exposição clínica¹⁸. Em ratos, o ácido zoledrônico foi associado a espaços medulares ósseos mais estreitos, causando uma redução no suprimento sanguíneo e de nutrientes, o que potencialmente pode afetar a capacidade óssea de responder a traumas e infecções^{19,20}.

Papel da Inflamação

Evidências oriundas de estudos em humanos e em animais fortalecem a hipótese de que o processo inflamatório que motivou a exodontia desempenha papel decisivo na etiopatogenia da MRONJ, e não a extração dentária em si^{21,22}. A doença periodontal²³ e periapical são fatores de risco reconhecidos para MRONJ²⁴. Nicolatou-Galitis et al. (2015)²⁵ reportou casos em que a MRONJ ocorreu antes mesmo da exodontia, em pacientes oncológicos com inflamação periodontal. Foi relatada uma associação significativa entre a extração de dentes com inflamação pré-existente e o desenvolvimento de MRONJ em pacientes oncológicos^{20,26}. 90,2% de todos os casos de MRONJ avaliados por Soutome et al. (2018)²⁷ tinham inflamação pré-existente associada. A inflamação/infecção foi o fator mais influente no desenvolvimento da MRONJ em 95% dos casos analisados por Avishai et al. (2022)¹³, enquanto que 2,8% dos casos em que a inflamação/infecção local não era evidente resultaram em MRONJ após extração dentária.

Sabe-se que a má higiene oral e a infecção bacteriana crônica da superfície óssea contribuem para a severidade da doença²⁸. Um risco maior de MRONJ foi associado à imunossupressão, quimioterapia, irradiação e diabetes, condições que deixam o organismo mais propenso à infecções^{1,29,30}. Estudos pré-clínicos demonstram a importância de um componente bacteriano no desenvolvimento de MRONJ. Tsurushima et al. (2013)³¹ induziram lesões necróticas na mandíbula e no fêmur de ratos tratados com ácido zoledrônico e submetidos a introdução da

bactéria periodontal *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* na medula de ambos ossos. Soundia et al. (2016)³² observaram o desenvolvimento de MRONJ apenas em camundongos tratados com antirreabsortivos e dos quais foram extraídos dentes com doença perirradicular espontânea. Esses animais apresentaram defeitos de mucosa, exposição óssea e áreas de osteonecrose, o que não foi encontrado nos camundongos submetidos aos antirreabsortivos e à extração de dentes saudáveis. Observação similar foi realizada por Hadaya et al. (2019)³³ em ratos. Os pesquisadores reportaram MRONJ apenas nos animais cujos dentes extraídos tinham doença periapical induzida experimentalmente através da inoculação de bactérias na câmara pulpar. Diferentemente, a MRONJ não foi observada nos ratos cujos dentes extraídos eram hígidos ou haviam sido submetidos apenas à exposição pulpar, sem inoculação de bactérias.

O papel de bactérias na etiologia da MRONJ também é evidenciado por estudos em que a aplicação de protocolos para minimizar a inflamação/infecção reduz o risco da doença. Um estudo prospectivo em pacientes tratados com bisfosfonatos orais avaliou 1.480 exodontias associadas à administração de antibióticos e não relatou nenhum caso de MRONJ³⁴. Em ratos, López-Jornet et al. (2011)³⁵ demonstraram que a introdução de profilaxia antibiótica reduziu significativamente a ocorrência de MRONJ. Abtahi et al. (2013)¹⁷ demonstrou que redução da infecção bacteriana por meio da instalação de uma cobertura mucoperiosteal imediata no sítio de exodontia em ratos previniu o desenvolvimento de MRONJ.

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) é uma estratégia eficaz na redução de patógenos³⁶, sendo aplicada como terapia adjuvante em pacientes com MRONJ com resultados positivos^{36,37}. Ervolino et al. (2022)³⁸ observou que aPDT com azul de toluidina preveniu o desenvolvimento de MRONJ em ratos com periodontite induzida. Similarmente, Silva et al. (2022)³⁹ demonstrou um efeito atenuante da aPDT com azul de metileno e da terapia de fotobiomodulação na severidade da MRONJ induzida em ratos. Tendo em vista que a MRONJ ocorre predominantemente nos ossos maxilares^{11,40}, foi proposto que a cavidade oral criaria condições propícias para o seu desencadeamento. Os ossos maxilares estão constantemente expostos a patógenos orais, principalmente às espécies de *Actinomyces*⁴¹, o que os tornaria mais suscetíveis a infecções crônicas em comparação com outros ossos do corpo²⁸. *Actinomyces* são frequentemente encontradas na estrutura óssea necrótica de MRONJ em humanos, tanto no tecido mole circundante quanto profundamente na lesão¹¹. Como a mucosa oral que recobre os ossos é fina, foi proposto que ela estaria mais suscetível à invasão das bactérias orais pelo trauma mastigatório³¹. Com isso, infecções resultantes poderiam levar à acidificação tecidual localizada, liberando do osso moléculas de bisfosfonato que causariam a destruição de células mesenquimais recrutadas para o reparo alveolar, facilitando a necrose óssea^{29,42}. Também foi especulado que a diminuição do pH local elevaria derivados dos bisfosfonatos para níveis potencialmente tóxicos para a mucosa oral²⁹, tendo em vista que a colocação de bicarbonato de sódio no sítio de extração dentária parece ter efeitos localmente positivos na prevenção de MRONJ em ratos⁴².

Lesclous et al. (2009)⁴³ sugeriram que um processo inflamatório desconhecido nos ossos maxilares precederia a exposição óssea e que, uma vez exposto, bactérias orais invadiriam o osso

e agravariam o quadro. Sabe-se que o ácido zoledrônico promove a adesão de *Streptococcus mutans* à hidroxiapatita, o que poderia facilitar a infecção bacteriana⁴⁴. O ácido zoledrônico é capaz de modular a função de monócitos, macrófagos⁴⁵ e células dendríticas⁴⁶, o que poderia modular a resposta imune contra patógenos específicos de biofilmes presentes na maioria dos casos de MRONJ²⁹. No entanto, a real contribuição do biofilme na etiopatogenia da MRONJ é controversa¹¹. Foi proposto também que o trauma ósseo da exodontia poderia disseminar uma inflamação de origem periodontal para as áreas profundas da mandíbula e mucosa^{47,48}.

Tendo em vista que os bisfosfonatos ativam sinais inflamatórios, é possível que esses medicamentos exacerbam a inflamação ativada pela condição local e prejudiquem o processo de cicatrização⁴⁹. Em comparação à indivíduos saudáveis, pacientes com MRONJ apresentaram aumento significativo na saliva dos níveis de interleucinas associadas ao processo inflamatório, como IL1 α , IL1 β , antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1RA) e IL6^{50,51}. Soma et al. (2021)⁵² observaram níveis elevados das citocinas inflamatórias TNF α , IL-6 e IL-1 no tecido ósseo no sítio de extração em camundongos tratados com ácido zoledrônico, levando-os a propor que a inibição dos osteoclastos, somada à inflamação e infecção local elevaria as citocinas inflamatórias além dos níveis que os osteócitos suportam, promovendo com isso seu apoptose e necrose de tecidos moles⁵³, desencadeando a MRONJ. Em camundongos com MRONJ, a administração de células mononucleares do sangue periférico com propriedades antiinflamatórias reduziu a ocorrência de MRONJ e foi correlacionada a uma melhora na cicatrização, a redução da infiltração de células inflamatórias e a elevação da vascularização⁵⁴. A questão que permanece é se a infecção é um evento primário ou secundário na etiologia da MRONJ²³.

Discussão

A MRONJ é uma condição severa que diminui drasticamente a qualidade de vida dos pacientes afetados. A sua etiopatogênica é multifatorial, estando associada principalmente ao uso de medicamentos antirreabsortivos prescritos para o tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo e à traumas dentoalveolares, especialmente a extração dentária. Outros fatores têm sido propostos para explicar seu surgimento como a inibição da angiogênese e linfangiogênese⁵⁵, a perturbação da função imunológica, a toxicidade dos bisfosfonato aos tecidos moles orais⁵⁶ e a influência genética¹. A contribuição de um processo inflamatório local decorrente de infecções é outra hipótese proposta para a doença que precisa de maiores investigações. É imprescindível para o cirurgião-dentista o conhecimento a respeito do papel que infecções parecem desempenhar em uma patologia tão debilitante e complexa de manejar como a MRONJ. A pesquisa de como exatamente a inflamação atua na MRONJ pode auxiliar na detecção precoce da doença por meio de biomarcadores no futuro.

A pesquisa da MRONJ envolve o uso de modelos animais, no quais procura-se induzir a doença por meio de aplicação de medicamentos antirreabsortivos e extração dentária. Um dos critérios para a definição de MRONJ (estágios 1-3) considera a presença de exposição óssea ou fístula na cavidade oral. Contudo, muitos estudos em animais realizam a extração de dentes hígidos

e, muitas vezes, falham em atender esse critério, observando osteonecrose histologicamente, mas sem defeitos na mucosa, uma vez que essa não é a realidade clínica em que dentes são extraídos³³. Na maioria da população adulta, o motivo da extração é a doença periapical ou periodontal⁵⁷. Portanto, a consideração do fator inflamatório em estudos pré-clínicos de MRONJ é fundamental para a geração de evidências mais fortes e evitar o desperdício de animais.

O entendimento da etiopatogenia da MRONJ pelo cirurgião-dentista permite a identificação dos pacientes com risco maior para a doença, como aqueles que vão iniciar um tratamento com medicamentos antirreabsortivos e possuem doença periodontal ou periapical, sendo necessário, portanto, aplicar medidas preventivas para eliminar a infecção. Ademais, o cirurgião-dentista torna-se apto a monitorar e escolher o manejo mais apropriado dos pacientes já acometidos para controlar a infecção e melhorar a cicatrização dos tecidos orais.

Conclusão

Por se tratar de uma condição muitas vezes debilitante e sem tratamento definitivo, o entendimento da contribuição da infecção e inflamação na etiopatogênese da MRONJ é essencial para orientar a pesquisa e a adoção de estratégias preventivas para os pacientes em risco, e de manejo e monitoramento adequado para aqueles já acometidos.

Abstract

Aim: The aim of this literature review is to highlight the role of infection and inflammation in the etiopathogenesis of drug-induced osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Literature review: MRONJ is a rare and serious condition that negatively impacts the lives of affected patients. Its etiopathogenesis is multifactorial and has not yet been fully understood. One of the hypotheses proposed to explain it suggests that, in addition to the inhibition of bone turnover by antiresorptive drugs, the infection associated with tooth extraction and local inflammation play a decisive role in triggering the condition. Understanding the etiopathogenesis of MRONJ allows the dentist to identify patients at higher risk for the disease, as well as assisting in monitoring and choosing the most appropriate management. In research, it can improve preclinical studies and deepen the investigation of biomarkers for early diagnosis of MRONJ. Conclusion: Knowing the contribution of infection and inflammation in the etiopathogenesis of MRONJ is essential to guide research and the adoption of preventive strategies for patients at risk, and adequate management and monitoring for those already affected.

Referências

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, War BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(5):920–43.
2. Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazário ACP, Lazaretti-Castro M. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2020;28(5):2265–71.
3. Kim R, Kim SW, Kim H, Ku SY. The impact of sex steroids on osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2022;8(2):58–67.

4. Lee D et al. Inhibition of Osteoclast Differentiation and Bone Resorption by Bisphosphonate-conjugated Gold Nanoparticles. *Scientific Reports* 2016; 6:1–11.
5. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015;94(4):534-9.
6. Soutome S et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS ONE* 2018;13(7):e0201343.
7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117.
8. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e71-e83.
9. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;7(47).
10. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus* 2020;12(2):e6944. Disponível em:doi:10.7759/cureus.6944
11. Kuroshima S, Al-Omari FA, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. *Genesis (United States)*, 2022;60(8–9):1–18.
12. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 44(5):568-585.
13. Avishai G, Muchnik D, Masri D, Zlotogorski-Hurvitz A, Chaushu L. Minimizing MRONJ after Tooth Extraction in Cancer Patients Receiving Bone-Modifying Agents. *J. Clin. Med* 2022; 11(7).
14. Ozyurtseven TB et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and eNOS Polymorphisms in multiple myeloma patients: a single center experience. *BMC Oral Health* 2021;21(272).
15. Maciel GBM, Maciel RM, Danesi CC. Bone cells and their role in physiological remodeling. *Mol Biol Rep* 2023;50:2857–63.
16. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1):1–11.
17. Abtahi J, Agholme F, Aspenberg P. Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2013;42(5):632–636.
18. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J. Maxillofac. Oral Surg* 2019; 19(2):162–167.
19. Soares MQS, Van Dessel J, Jacobs R, da Silva Santos PS, Cestari TM, Garlet GP, Duarte MAH, Imada TSN, Lambrechts I, Rubira-Bullen IRF. Zoledronic Acid Induces Site-Specific Structural Changes and Decreases Vascular Area in the Alveolar Bone. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(9):1893-1901.
20. Moreno-Rabié C, Lapauw L, Gaêta-Araujo H, Ferreira-Leite A, Couck W, van den Wyngaert T, Jacobs R. Radiographic predictors for MRONJ in oncologic patients undergoing tooth extraction. *Sci Rep* 2022; 12(1):1–11.
21. Otto S. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):847-854.
22. Soutome S et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci. Rep* 2021;11(1):1–8.
23. Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review. *Clin. Exp. Dent* 2023;9(1):55–65.
24. Hallmer F. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;126(6):477-85.
25. Nicolatou-Galitis O et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: Report of 5 cases and literature review. *Oral Surgery, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120(6):699–706.
26. Hasegawa T et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* 2019;30(1):231–239.

27. Soutome S et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS ONE* 2018;13(7): e0201343.
28. Kuehn S, Scariot R, Elsalanty M. Medication-Related Osteonecrosis: Why the Jawbone?. *Dent J (Basel)*. 2023;11(5):109.
29. Otto S et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):1158–61.
30. Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(3):252-257.
31. Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2013;42(11):1481–1487.
32. Soundia A et al. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone* 2016; 90:133–141.
33. Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, Dry SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw After Extraction of Teeth With Experimental Periapical Disease. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):71–86.
34. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1707-1712.
35. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Canovas A, Molina-Miano F, Gómez-García F, Vicente-Ortega V. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(10):2488–93.
36. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Cordeiro MRM, Grandó LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. *Case Rep Dent* 2016;6267406.
37. Tartaroti NC, Marques MM, Naclério-Homem MDG, Migliorati CA, Zindel Deboni MC. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;29:101651.
38. Ervolino E et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy mediated by butyl toluidine blue in preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022;40.
39. Silva PGB et al. Photodynamic therapy and photobiomodulation therapy in zoledronic acid-induced osteonecrosis in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022;38.
40. Aghaloo TL et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1871-1882.
41. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws - Histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Archiv* 2007;451(6):1009–1017.
42. Dayisoğlu EH, Üngör C, Tosun E, Ersöz S, Duman MK, Taskesen F, Şenel FÇ. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats. *Oral Surgery, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014;117(3):329–334.
43. Lesclous P et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009; 45(5):843–852.
44. Kobayashi Y et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J. Bone Miner. Metab* 2010;28(2):165–175.
45. Pazianas M. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Macrophages, *JNCI* 2011;103(3):232–240.
46. Wolf AM, Rumpold H, Tilg H, Gastl G, Gunsilius E, Wolf D. The effect of zoledronic acid on the function and differentiation of myeloid cells. *Haematologica* 2006;91(9):1165-1171.
47. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17038.

48. Kwoen MJ, Park JH, Kim KS, et al. Association between periodontal disease, tooth extraction, and medication-related osteonecrosis of the jaw in women receiving bisphosphonates: A national cohort-based study. *J Periodontol* 2023;94(1):98-107.
49. Song M, Alshaiikh A, Kim T, et al. Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice. *J Endod* 2016;42(11):1641-46.
50. Bagan J, Sheth CC, Soria JM, Margaix M, Bagan L. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a preliminary study of salivary interleukins. *J Oral Pathol Med* 2012;42(5).
51. Bagan J et al. Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2014;20:446-52.
52. Soma T, Iwasaki R, Sato Y et al. Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2021;39:372.
53. Aguirre JI, Castillo EJ, Kimmel DB. Biologic and pathologic aspects of osteocytes in the setting of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone* 2021;153(352):1–37.
54. Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M et al. Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMNCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw-like lesions in mice. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(209).
55. Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamaki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone* 2020;135:115308.
56. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2015;27(4): 489–496.
57. Chrysanthakopoulos NA. Reasons for extraction of permanent teeth in Greece: a five-year follow-up study. *Int Dent J* 2011;61(1):19-24.

Endereço para correspondência:

Gabriel Bassan Marinho Maciel
Rua Álvaro Hoppe, nº 60, Bairro Camobi
CEP 97105410 – Santa Maria, RS, Brasil
Telefone: 559981782880
E-mail: gabrielbmmaciell@yahoo.com.br

Recebido em: 13/08/2023. Aceito: 27/08/2023.